Istit. di 1ª Patologia

Su di un e

Emofil

protratt

togenes

Pel Dr

Istit. di 1ª Patologia Medica della R. Univ. di Napoli
diretto dall'On. Prof. P. Castellino

Su di un caso non comune di Emofilia con ripetute e protratte broncorragie. Patogenesi dell' Emofilia.

Pel Dott. **Antonio Lombardi**
Assistente ordinario

ESTRATTO
da "*il Tommasi*" Giornale di Biologia, Medicina e Chirurgia
ANNO IV. N.° 9-10 - 1909

NAPOLI
Stabilimento Lito-Tipografico G. Civelli
1909.

Per Stima ed omaggio
l'Autore
A Sombo

Istit. di 1ª Patologia Medica della R. Univ. di Napoli
diretto dall'On. Prof. P. Castellino

Su di un caso non comune di Emofilia con ripetute e protratte broncorragie. Patogenesi dell'Emofilia.

Pel Dott. **Antonio Lombardi**
Assistente ordinario
Medico dell'Ospedale Incurabili e Riuniti
Via Foria, 234.

ESTRATTO
da "*il Tommasi*", Giornale di Biologia, Medicina e Chirurgia
ANNO IV. N.° 9 - 10 - 1909

NAPOLI
Stabilimento Lito-Tipografico G. Civelli
1909.

Su di un caso non comune di Emofilia con ripetute e protratte broncorragie. Patogenesi dell' Emofilia.

Non mi sembra superfluo aggiungere un modesto contributo alla casistica clinica di tale affezione, anche perchè il caso che è oggetto di questa mia nota merita particolare considerazione in quanto la sindrome clinica che lo caratterizza è tale che poteva con molta facilità condurre ad un errato concetto diagnostico.

In oltre il caso in parola può in qualche modo delucidare l'intricata e nebulosa quistione sulla patogenesi di tale importante affezione senza dubbio non molto frequente.

Con brevi tratti ne riassumo la storia clinica.

Storia clinica

Anamnesi remota. — Domenico Giannuzzi, di anni 48, da Cleto (Potenza), celibe, ex guardia di finanza, pensionato, venditore ambulante. Ha abitato case piuttosto asciutte, però si è esposto molto a cause perfrigeranti, si è alimentato piuttosto bene ; non ha abusato di vino , nè di bevande alcooliche e nè della vaga Venere ; solo del caffè.

Circa 28 anni or sono, durante il servizio militare, si contagiò una sola volta di ulcere semplici, seguite da adenite all'inguine destro, senza avere manifesta-

zioni generali e non praticò giammai cure specifiche.

Ha perduto i genitori in tarda età, però la madre, nella pubertà e nell'età media, andava frequentemente soggetta a profuse metrorragie ; ha perduto tre fratell in tenera età senza poterne precisare la malattia, però uno di essi spesso soffriva di profuse rinorragie ; ha una sorella vivente di 37 anni, maritata con 5 figli, che soffre di frequenti epistassi e metrorragie.

In linea collaterale l'anamnesi è muta ; solamente uno zio materno, all'età di 21 anni, soccombette per ripetute ematemesi, però l'infermo asserisce che lo zio, prima della pubertà, soffriva spesso di epistassi.

Fra le malattie pregresse dell'infermo figurano ; nell' infanzia frequenti epistassi, abbondanti, interminabili ed emorragie gengivali alcune volte infrenabili ; all'età di 9 anni una grave emorragia della durata di parecchi giorni per caduta, in seguito a trauma, di un dente molare ; a 17 anni il vaiuolo e durante tale malattia ebbe emorragie sottocutanee : durante il servizio militare qualche febbre palustre ed all'età di 27 anni, per ragioni di servizio, a seguito di una corsa sfrenata, ebbe un'enorme tumefazione all'articolazione del ginocchio sinistro, con ecchimosi alla cute della parte. Il dolore era vivo ; senza febbre e la deambulazione era impossibile.

Dopo circa 21 giorni con cure opportune e col riposo tutto scomparve.

Anamnesi prossima. — Attualmente l'infermo si lagna della presenza di strie sanguigne nell'espettorato specie al mattino, di tosse leggiera, di inappetenza e di astenia.

Prima di ricoverare in clinica ebbe tre o quattro sbocchi di sangue.

L'origine dell' attuale malattia rimonta a 25 anni or sono.

Senza essere punto molestato dalla tosse e senza cause apprezzabili, incominciò, accudendo alle proprie occupazionì, ad emettere del sangue a piena bocca ed in tale quantità da riempire alcune volte dei bacili. Mercè cure opportune la broncorragia cessò e dopo poco tempo il Giannuzzi ritornò alle sue occupazioni in uno stato soddisfacente di salute.

Dopo due anni si ripresentò la broncorragia con lo stesso treno fenomenico. In seguito ora ogni due anni, ora ogni 18 mesi, l'infermo era molestato da bron-

corragia più o meno copiosa, seguita da alternative di peggioramento e di benessere, e l'ultima si è avuta sette giorni addietro, però in proporzioni minori del solito.

In tutto questo lungo decorso della malattia l'infermo non ha avuto mai febbre, e, coll'inoltrarsi degli anni, le broncorragie sono diminuite d' intensità e frequenza. Il sangue emesso, su referenza dell' infermo, era rosso-chiaro, spumoso, si coagulava difficilmente (alcune volte dopo circa due ore) ed incompletamente. Da 10 anni in inverno il Giannuzzi soffre di tosse seguita da espettorato più o meno abbondante, mucoso, e che sparisce nella bella stagione.

Egli riferisce che appena incominciata e finita una broncorragia, si sente più sollevato e liberato, però dopo è preso da astenia, che scompare in breve tempo mercè il riposo e con adeguate cure. Prima che si presenti una simile emorragia l' infermo avverte congestioni al capo, qualche volta anche vertigini; un intenso arrossimento si manifesta alla faccia; diventa inquieto ed è preso da angoscia ed oppressione.

Per deficienza di mezzi è costretto a ricoverare in clinica.

Esame obiettivo

Esame generale. — Decubito indifferente; colorito del volto più tosto pallido; un po' scolorite le mucose visibili; volto butterato, specie alle pinne nasali; apparecchio scheletrico lodevole; tono muscolare abbastanza conservato; pannicolo adiposo un po' scarso; sistema glandolare normale: edemi assenti. Non febbricita al momento dell' osservazione. Polso un po' duro, normale per ritmo e frequenza (76 a m. pr.).

Disturbi funzionali. — Lingua leggermente impatinata; appetisce bene; non ha peso all'epigastrio dopo il pasto, nè eruttazioni, nè acidi e nè vomito; soffre di stipsi abituale e non è emorroidario: non ha sofferto mai itterizia; nessun disturbo nella sfera nervosa, nè nel meccanismo dell'urinazione.

Non ha affanno, meno quando fa delle brusche ascensioni; ha tosse non molto stizzosa, seguita da espettorato scarso, mucoso, con qualche stria di sangue: nessun dolore toracico; non ha sensazione di cardiopalmo.

Apparato cardio-vascolare. — All'ispezione, palpazio-

ne, percussione ed ascoltazione cardiaca nulla d' importante, salvo il 2º tono sul focolaio della pulmonare un po' accentuato.

Sulle giugulari leggiero *bruit du diable.*

Apparato respiratorio

Ispezione. — Forma del torace normale; tipo respiratorio misto; atti respiratorii 23 a m. pr.; spazii intercostali appariscenti.

Palpazione. — Fremito toraco-vocale tattile un po' rinforzato alle basi.

Ascoltazione. — Anteriormente nulla d' importante; posteriormente in tutto l'ambito respiratorio assieme al murmure vescicale di tanto in tanto si sente respirazione aspra.

Percussione. — Da per tutto suono pieno e chiaro ed il lembo inferiore dei pulmoni è nei limiti fisiologici.

Addome. — Nulla di anormale si rileva all'ispezione, palpazione e percussione.

Fegato e milza. — normali.

Esame dell'urina. — All' esame chimico nulla d' importante, salvo una lieve diminuzione dei cloruri e fosfati ed un leggiero aumento dei solfati e dell'indacano solforico.

L'esame microscopico non ha fatto nulla rilevare degno di nota.

Esame dell'espettorato. — Batteriologicamente nello espettorato, esaminato diverse volte (ben 14), non si son mai riscontrati bacilli di Koch.

Esame del sangue. — All'esame del sangue, praticato nel nostro infermo diversi giorni dopo l' emorragia mercè puntura al polpastrello di un dito, si riscontrava:

Emoglobina (al Fleischl) 60 %.

Globuli rossi; 3,400000 mm^3.

Globuli bianchi; 6,500 mm^3.

Rapporto; 1,523.

Microscopicamente: *globuli rossi*, scoloriti con pochissima tendenza a disporsi a pila senza alterazioni morfologiche.

Globuli bianchi. Formola emoleucocitaria: polinucleati neutrofili 64 %, polinucleati eosinofili 3 %, mononucleati grandi 8 %, mononucleati piccoli 24 %, ma-

stzellen (basofili) 1 %. Il sangue usciva dal dito con facilità, e ritardava di molto a coagularsi.

Coagulabilità del sangue. — Praticato un piccolo salasso ad una delle vene del gomito, il sangue gocciolava molto lentamente e dopo ancora diversi minuti (circa 19) non si era formato un vero e proprio coagulo, che si presentava molle, fioccoso, anormale e si ritraeva imperfettamente.

Raccoltone in una provetta un 3 cm^3 esso impiegava gran tempo a coagularsi (più di 1 ora) e sedimentava: i globuli cadevano in 1 ora circa in fondo al tubo, ed il plasma restava limpido alla parte superiore del tubo; poi avveniva la coagulazione, incominciando dallo strato superiore e per finire alla parte inferiore che conteneva i globuli.

Poche gocce di questo siero ritardarono di circa 20 minuti la coagulazione di un sangue che si solidificava in 5 minuti nel tubo di confronto.

Decorso clinico. — L'infermo, ricoverato in clinica il 7 gennaio 1908 con broncorragia in atto, fu sottoposto subito a cure farmaceutiche (soluz. al ‰ di *adrenalina Takamine* da due a 12 gocce al giorno progressivamente; ad ergotina ed iniezioni di gelatina e ad una dieta alimentare rigorosa. Dopo pochi giorni nell'espettorato scomparve la benchè minima traccia di sangue; l'astenia, che affliggeva in ispecial modo l'infermo, andò progressivamente a scemare; ne seguì una miglioria notevolissima in tutte le condizioni dell'infermo e lo stato generale di nutrizione se ne avvantaggiò di molto, tanto più che nell'ammalato si era sviluppato un appetito non comune.

Seguitò le prescrizioni mediche, però al 2 febbraio dello stesso anno, verso le prime ore del mattino l'infermo, dopo d'aver avvertito sensazioni di vampori alla faccia, vertigini e congestioni al capo emise in un bacile tre o quattro sbocchi di sangue, che si presentava rosso-chiaro, spumoso e coagulò incompletamente dopo circa ore 1 ½. Dopo l'emorragia l'infermo affermava sentirsi più sollevato.

Col riposo e con cure opportune anzidette, scomparve nell'espettorato ogni traccia di sangue e seguì in breve volgere di tempo una miglioria notevole nello stato generale e nella nutrizione, quasi da sembrare che l'infermo non avesse mai sofferto alcuna affezione patologica degna di nota.

Nel contempo fu praticato di nuovo l' esame del sangue, ed il risultato non fu pressochè discorde da quello sopra descritto.

Come pure si praticò diverse altre volte (6) l'esame batteriologico dell'espettorato avendone sempre risultato negativo per i bacilli di Koch.

L'infermo fu degente in clinica fino al 27 aprile dello stesso anno senza assere stato mai più molestato dalla benchè minima broncorragia, e ne uscì in uno stato molto soddisfacente, sia in rapporto a nutrizione e stato generale, sia per le condizioni dell'alterata crasi sanguigna, non presentando l'esame del sangue altro che lievissima diminuzione di globuli rossi e lievissimo aumento dei leucociti.

Ho seguìto l'infermo fino al luglio ultimo ; egli non è stato più molestato se non nel giugno decorso da una abbastanza grave epistassi, per cui vi fu bisogno del tamponamento anteriore, ed era in abbastanza floride condizioni di salute, che gli permettevano di accudire alle ordinarie sue occupazioni.

Discussione clinica

Siccome il punto di partenza dell'emorragia, prima di affermare un'emottisi, non è sempre facile a stabilirsi e le cause dell'emottisi possono essere molteplici, donde si rileva che essa non è una malattia indipendente, ma rappresenta un sintoma, la cui causa devesi in ispecial modo determinare per ogni singolo caso, così prima di passare oltre nella discussione del nostro caso, è ottimo far rilevare l'origine o il punto di partenza dell' emorragia, potendo sorgere facilmente errori o sospetti diagnostici.

Donde aveva origine l'emorragia?

Da un esame esatto e scrupoloso ci potemmo assicurare che l'espettorato sanguinolento non aveva acquistato le sue proprietà ematiche nella bocca o nel faringe, non esistendo ivi la benchè minima traccia di lesioni, e giammai richiamando l'infermo la nostra attenzione ed osservazione sulle parti sopradette.

Inoltre mediante l'esame laringoscopico potemmo con sicurezza consta tare che il sangue non aveva punto origine dal laringe o dalla trachea, per quanto di rado possa succedere che una vera emoftoe profusa derivi dalle anzidette parti, perchè non vi sono grandi vasi.

Non trascurammo poi di esplorare le fosse nasali anteriormente e posteriormente, mediante l'esame rinoscopico, ed oltre di assicurarci da notizie anamnestiche che non v'erano state in precedenza rinorragie e che il secreto del naso non conteneva sangue commisto od in forma di strie, non ci fu dato da una minuziosa ispezione riscontrare qualsiasi minima lesione che aveva potuto nel nostro infermo determinare simile emorragia. E ciò perchè non di rado succede, che durante la notte, sopravviene inosservata una epistassi, ed il sangue fluisce più o meno abbondante dall'orifizio posteriore delle fosse nasali, passa dietro al velopendolo, scivola nel faringe, nell'esofago, nello stomaco e può essere rigettato sotto forma di ematemesi; ovvero fluisce verso la glottide, e nel risvegliarsi l'infermo, il sangue viene apparentemente espettorato, ed allora questo fatto si impone come emottisi. Quindi in tali contingenze è ottimo precetto esplorare, come praticammo nel nostro infermo, con cura le fosse nasali nei casi dubbi di ematemesi, ed esaminando attentamente il fondo della gola, si scorgerà il sangue stillare sulla parete posteriore del faringe, e l'esame del setto nasale farà scoprire la sorgente dell'emorragia.

Crediamo poi qui ovvio e superfluo menzionare i già tanto noti caratteri differenziali fra broncorragia ed ematemesi, per dimostrare che nel caso in esame, si trattasse di emottisi. Bastano da sole le alterazioni obbiettive, i dati anamnestici ed il decorso clinico.

Assodata la diagnosi di emottisi, è a parlare nel caso in esame di *broncorragia* o di *pneumorragia ?*

In verità la diagnosi differenziale fra emorragia bronchiale e pulmonare non sempre può farsi con sicurezza; sarebbe più una distinzione didattica che altro, però in ispecial modo bisogna prendere in considerazione l'etiologia.

Nell'*emorragia bronchiale*, quando l'emottisi è violenta, il sangue è reso a flotti dal naso e dalla bocca, ma d'ordinario l'emottisi è più moderata e l'infermo espelle, tossendo, un sangue vermiglio, spumoso, che prende negli spurghi l'aspetto « della schiuma che si produce in un vaso, allorchè si salassa un animale » (Trousseau). La emissione di sangue dura un tempo variabile, un quarto d'ora, una mezz'ora, cessa e riappare alcune ore più tardi, all'indomani, o i giorni

seguenti, e gli ultimi spurghi espulsi, non hanno più quest'aspetto spumoso e rutilante; sono neri e vischiosi; è il reliquato dell'emorragia che ha soggiornato più a lungo nei bronchi.

L'emottisi è talora improvvisa, ed il soggetto è così sorpreso, che si spaventa del suo spurgo di sangue: altre volte è preceduta da oppressione, da senso di calore al petto ed alla gola e da angoscia. I segni fisici della broncorragia sono nulla o senza valore.

Nell'*emorragia pulmonale* gli spurghi non sono nè vermigli, nè aerei, ma nerastri, vischiosi e più o meno misti a delle mucosità bronchiali: la quantità di sangue espulso è molto meno abbondante che nella broncorragia: l'emottisi può durare 10-20 giorni; e questa persistenza era considerata da Grisolle, come uno dei migliori segni di diagnosi.

Tuttavia questi segni differenziali non sono assoluti, perchè se il sangue nella broncorragia ha soggiornato a lungo nei bronchi, può essere rigettato sotto forma di spurghi analoghi a quelli della pneumorragia.

Se i noduli di pneumorragia sono voluminosi o superficiali, e se gli alveoli sono pieni di sangue, si odono rantoli a piccole bolle durante l'inspirazione e si trovano i sintomi fisici dell'infiltrazione pulmonale: fremito toraco-vocale tattile rinforzato, ottusità e respirazione bronchiale e broncofonia.

Dai caratteri differenziali di queste due forme di emorragie, e dal non essersi riscontrata, all'esame fisico, alcuna nota di alterazione vera e propria del parenchima pulmonale, dobbiamo ammettere, nel caso in esame, che debba parlarsi più di broncorragie che di pneumorragie.

Quale era la causa di queste broncorragie?

Le cause dell'emottisi sono molteplici, donde si rileva che essa non è malattia indipendente, ma rappresenta un sintoma, la cui causa devesi in ispecial modo determinare per ogni singolo caso.

Le condizioni nelle quali questo accidente sopravviene, sono oltre ogni credere svariate, nè è nostra intenzione di passarle tutte a rassegna; piuttosto la nostra attenzione si fermerà a quelle forme che sono sovente di difficile diagnosi.

L'emottisi, sempre interessante dal punto di vista della cura e degli aiuti da apportare all'infermo, lo sarà meno dal punto di vista clinico se la diagnosi

etiologica è evidente, se, ad esempio, lo si osserva quando non vi sia più da lusingarsi pei sintomi di una tubercolosi pulmonale.

Indipendentemente dal pericolo che l'emottisi apporta per sè stessa, bisogna indagare se essa svela una malattia organica rimasta latente, ovvero se è un fenomeno fugace, casuale e senza conseguenze.

Considerata l'emottisi prima come una malattia e curata come tale, è discesa al grado di un sintoma, dopo che Laënnec ha dimostrato che essa ha origine tanto dalla tubercolosi, quanto dall'apoplessia pulmonale.

Dopo di lui Graves distinse due grandi classi di emottisi; quelle che avvengono dalle arterie bronchiali, dalle quali il sangue irrompe nei bronchi, quelle che avvengono dalle arterie pulmonali, dalle quali il sangue si espande nel tessuto connettivo interalveolare-e negli alveoli.

Ma bisogna ritornare specialmente alla distinzione etiologica, poichè su questa si concentra tutto l'interesse della diagnosi, e da questo punto di vista il risultamento dell'esame clinico sarà la guida migliore dell'intervento terapeutico.

Si sono distinte le emottisi in *essenziali* e *sintomatiche.*

Le *essenziali,* che non dipendono da alcuna affezione dei polmoni o degli altri organi, sono molto rare e le cause evidenti; un *traumatismo;* le *ferite del pulmone; vive irritazioni meccaniche* (il parlare, il gridare forte, gli sforzi eccessivi, il portare o sollevare grossi pesi, il danzare, il cavalcare, ecc., in generale gli sforzi eccessivi del corpo); *cause termiche:* l'inspirazione di aria molto fredda o molto calda, che produce una eccessiva tensione nei vasi pulmonali; *cause chimiche:* l'inspirazione di alcuni gas irritanti (cloro, ammoniaca).

La *presenza di corpi estranei* nei bronchi può dar luogo a produzione di emottisi.

In tutti questi casi la diagnosi non offre nulla di speciale, nè di difficile.

Ed a questa istessa categoria si sono assegnate le emottisi *supplementari* o *complementari* o *vicarianti* (Pinel, R. Thomas, Becker), e le emorragie *neuropatiche* (Lancereaux), la di cui essenzialità è stata con ragione molto discussa.

Queste emottisi si riscontrano esclusivamente nelle

donne, e pare che dipendono da anomalie della funzione sessuale.

Passando alle *emottisi sintomatiche* ne daremo appena una sintesi cominciando dalle più frequenti:

1. *Emottisi tubercolari.* — L' emottisi può osservarsi in tutti i periodi della malattia, ma è, senza dubbio, frequente nel primo periodo, essendo un fatto comune l'inizio di una tisi con una emottisi.

Nel bel meglio di una salute delle più floride, un individuo che di quando in quando è molestato da poca tosse secca, viene colpito bruscamente da emottisi, senza avere una causa precisa.

L'infermo sotto l'influenza di una tosse leggiera, dà fuori una quantità più o meno grande di un sangue rosso-chiaro, d'ordinario spumoso e liquido. La durata di questo sintoma è variabilissima: dopo essere stata molto abbondante, l'espettorazione diminuisce, ma continua ancora, sebbene in quantità minore, per più giorni di seguito.

In molti casi questo accidente può essere la sola manifestazione di una tubercolosi circoscritta, che si limita ad una minaccia senza ulteriore evoluzione,

Oppure l'emottisi può segnare l'inizio di una tisi a lunghi periodi e la fase, per così dire iniziale, è quasi dimenticata, quando la malattia si appalesa per seguire il suo decorso abituale, acuto o cronico.

2. *Emottisi da diatesi artritica, da arteriosclerosi e da nefrite interstiziale.* — Si potrebbe ammettere che un certo numero di emottisi da causa non ben definibile, siano da ritenere dovute alla diatesi artritica, a lesioni da arterio-sclerosi, non rare nei polmoni, e a nefrite interstiziale. Questa opinione è stata propugnata con ragione da Andrew-Clark, da Huchard, da Duclos e De Tours. È noto che le epistassi vengono additate fra i segni precoci della nefrite interstiziale. Duclos e molti altri erano meravigliati nel vedere colpiti bruscamente, e senza causa apprezzabile, da emottisi ripetute, individui adulti, di robusta costituzione ed immuni da lesioni dell'apparato cardio-pulmonale. La florida salute in costoro è quasi sempre apparente, ma in essi si rilevano delle manifestazioni diatesiche artritiche, quali l'emicrania, l'eczema, gli emorroidi, l'asma. In questi soggetti, i suddetti autori hanno constatato che alcuni, dopo un periodo variabile di uno o più anni, finiscono per avere ma-

nifestazioni di *reumatismo ben confermato e doloroso*, come il *reumatismo fibroso ;* altri sono colpiti da *arterio-sclerosi* generalizzato, ed altri finalmente da *nefrite interstiziale* dopo un periodo che varia moltissimo. Duclos cita due osservazioni interessanti, nelle quali l'arterio-sclerosi, prima di colpire il rene, aveva invaso i capillari pulmonali ed aveva provocato ad ogni minima causa delle emottisi, fenomeno precursore della nefrite interstiziale, che produsse la morte dell'infermo.

Questa causa di emorragia pulmonale è più frequente di quello che finora si riteneva. Al cospetto di emottisi, che non trovano una spiegazione nell'esame degli organi toracici, bisognerà dunque rivolgere l'attenzione al rene ed ai vasi.

3. *Emottisi cardiaca.* — Dopo quelle tubercolari queste emottisi sono considerate come le più frequenti, ed avvengono in un tempo ed in una guisa variabilissima.

L'emottisi può sopraggiungere a tutta prima nei primordi della malattia, e rappresentano il primo sintoma, specie nell'incipiente stenosi. Peter ha osservato le stesse emorragie come il primo sintoma della insufficienza mitralica, mentre il Sée ha notato più spesso le epistassi iniziali.

Le emottisi viceversa sono rare nelle altre affezioni cardiache.

Le emorragie precoci dipendenti da lesioni della mitrale differiscono molto, dal punto di vista patogenetico, da quelle che sopravvengono tardivamente nelle cardiopatie in via di svolgimento.

La causa di esse pare che debba ricercarsi in una alterazione dei vasi, i quali perduta la loro elasticità e la loro contrattilità, per la degenerazione avvenuta nellle pareti, presentano parziali dilatazioni. Dittrich ha dimostrato la degenerazione grassa dell'intima nei rami dell'arteria pulmonale, mentre Wirchow e Buhl hanno richiamato l'attenzione sulla varicosità di questi vasi e sulla loro eccessiva distensione.

Le piccole emorragie che avvengono negli alveoli e nel tessuto cellulare interstiziale hanno la loro origine da una lesione che è l' *indurimento bruno.*

4. *Emottisi da aneurisma.* — Queste non sono le più frequenti durante il corso delle malattie cardiache.

Non sempre sono provocate dall'apertura dell'aneurisma nella trachea o nel pulmone , ma talvolta di-

pendono dalla congestione pulmonale risultante dalla compressione del tumore aneurismatico sulle vene pulmonali. Rompendosi l' aneurisma nel bronco può produrre emottisi intense, infrenabili.

5. *Emottisi da infarto* o da *embolie.* — Molto più frequentemente le emottisi nelle malattie del cuore, sono dovute ad infarti o ad embolie. Queste ultime, per ordinario, quando determinano infarto emorragico, hanno origine da trombosi del cuore destro, quando cessa il compenso, qualunque sia la causa della malattia cardiaca.

Rarissimamente l'affezione si accompagna ad una profusa emorragia, e piuttosto molte volte si appalesa con una espettorazione sanguinolenta, già molto caratteristica, per la forma (somigliando un po' alla gelatina di lamponi) e per la sua tenue quantità (20-30 cmc. al giorno). Tutto ciò colpisce un individuo già predisposto da una affezione cardiaca.

6. *Emottisi da processi infiammatori ed ulcerativi nella mucosa bronchiale.* — Nel catarro bronchiale intenso si osserva talvolta emottisi, la quale può sopravvenire anche nella bronchite fibrinosa.

7. *Emottisi nelle bronchiettasie.*

8. *Emottisi nella bronchite fetida.*

9. Nel caso di una *colica epatica* può verificarsi qualche caso di emottisi (Cassoute. *Le Bulletin Médical,* n. 70, 1897).

10. *Emottisi nella gangrena e nell'ascesso pulmonale.* In questi casi l'emottisi si sviluppa non appena vengono attaccati dalla ulcerazione i vasi sanguigni, nei quali la circolazione è libera. Fräntzel ha rilevato, che proprio nella gangrena pulmonale l'emottisi suole essere molto profusa, e che essa qualche volta, allo stesso modo come nella tisi, può rappresentare il primo sintoma della malattia.

11. *Nelle flogosi acute del parenchima pulmonale,* trovasi il sangue commisto coll'espettorato (pulmonite fibrinosa, pulmonite catarrale).

12. In alcuni casi l'emottisi trovasi in connessione con *disturbi nutritivi generali* o *diatesi emorragiche* (emofilia, scorbuto, morbo maculoso di Werlhoff).

13. *Emottisi in rapporto a malattie infettive acute,* specie negli *esantemi acuti* (morbillo, scarlattina, vaiuolo), quando essi hanno acquistato un carattere emorragico, oppure a malattie *infettive croniche,* fra le

quali merita di essere rilevata la *febbre intermittente.*

Talvolta l' influenza nociva del veleno malarico si manifesta solo con emorragie bronchiali, le quali si presentano e si ripetono in determinate ore del giorno, scompariscono in seguito all' uso del chinino o spontaneamente, nel quale ultimo caso danno luogo ad altri sintomi chiaramente pronunziati di malaria.

In quest' ultimi tempi Castan, De Caisne, Fourère de Coursone, hanno descritte osservazioni simili, come febbre perniciosa emottoica.

14. Sturges osservò un'emottisi infrenabile in un caso di *atrofia renale.* Come pure è stato osservato in un caso di *colemìa.*

15. *Emottisi per tumori del pulmone* (sarcoma, cancro), specie nel cancro. Il sangue in questo caso offre una vischiosità ed una colorazione nerastra speciale; esso rassomiglia a succo di *ribes nigrum.*

16. *Emottisi da parassiti del pulmone* (echinococco).

17. *Emottisi parassitaria* (descritta da Balz). Egli la trovò in 19 giovani Giapponesi, nello espettorato dei quali si trovarono psorospermi, che Balz ha chiamato gregarina pulmonaris, s. fusca; mentre l' esame dei pulmoni riuscì negativo.

La malattia stessa è stata da questo autore designata come *gregarinosi pulmonale.*

18. *Infarto emorragico pulmonale* osservato da Fetz in seguito ad *estesa scottatura.*

19. *Emottisi di origine nervosa* (in seguito ad influenze vaso-matorie ?).

Brown-Séquard, Nothnagel, Heitler, produssero emorragie pulmonali negli animali, ai quali avevano ferito determinati punti del cervello.

20. *Emorragie pulmonali* nelle *apoplessie cerebrali* descritte da Ollivier, Barétsy, Laboulbène, Jakson e da Rosenbach. In queste la sede dell'emottisi si incrociava con quella dell'emorragia cerebrale.

21. *Emottisi* come complicanza della pertosse.

22. *Emottisi ex vacuo,* in seguito a svuotamenti pleurici abbondanti.

23. *Emottisi da malattie nervose.* — Iehn trovò molte volte emottisi negli alienati. e Carré ammette che nella corea, nell'epilessia, nell'ipocondrìa, nelle malattie cerebrali e spinali, non di rado si presenti emottisi, da lui chiamata *Hémoptysie nerveuse.*

Già gli antichi medici hanno descritto una *emottisi isterica.*

A quale di queste forme di emottisi appartiene quella del nostro infermo?

Dalle notizie anamnestiche, dal decorso clinico, dal reperto batteriologico dell'espettorato negativo al bacillo di Koch e dalle condizioni dell'apparato respiratorio dobbiamo ritenere che le broncorragie dipendevano da speciale diatesi emorragica (emofilia).

Stabilito ciò, è giusto chiederci: quali sono i fattori eventuali di queste emottisi? Essi sono un epifenomeno dell'emofilia. Quale è la patogenesi dell'emofilia?

La patogenesi è certo il punto più oscuro della quistione dell'emofilia e fin ad ora nessuna delle varie ipotesi emesse ha potuto ottenere una dimostrazione strettamente scientifica, e per conseguenza noi dobbiamo contentarci dello scarso materiale dei reperti anatomici, raccolti sparsamente da una parte e dall'altra, i quali tutti insieme ci permettono di gettare uno sguardo nell'oscura essenza della malattia.

Le teorie patogenetiche più notorie possono essere raggruppate in cinque categorie:

1. *Teoria vascolare*;
2. *Teoria cardiaca*;
3. *Teoria nervosa*;
4. *Teoria tossi-infettiva*;
5. *Teoria sanguigna.*

1. *Teoria vascolare.* — Hooper, Liston, Fischer ed altri hanno riscontrato negli emofilici le pareti arteriali sottili ed in istato di degenerazione grassosa.

Virchow ha veduto all'autopsia di un emofilico di 24 anni l'aorta angusta, sottile, elastica, d'aspetto infantile, mentre nei capillari non si osservava alcuna alterazione.

La conoscenza di queste alterazioni ha fatto attribuire, la tendenza emorragica degli emofilici, ad un difetto di resistenza delle pareti vascolari ed alla delicatezza e fragilità dei capillari.

Ma questa spiegazione non è accettabile, perchè tali alterazioni delle pareti vasali, non basterebbero a spiegare da sole le emorragie spontanee, poichè noi

troviamo simili alterazioni dei vasi nella clorosi e nella aplasia aortica, senza che vi si accompagnino emorragie.

2. *Teoria circolatoria cardiaca.* — Schönlein, Schneider, Gavoy hanno constatato presso gli emofilici una ipertrofia del ventricolo sinistro. Questa esisteva in tre dei quattro casi di Sahli. Il constatare ciò ha fatto pensare che la pressione arteriale deve essere elevata favorendo in tal modo le emorragie.

Ma l'ipertrofia del ventricolo sinistro non è punto costante. Nei casi in cui essa esiste, non s'accompagna ad ipertensione arteriale. Alla fine l' ipertensione arteriale non ci spiegherà per nulla la diatesi emorragica ; negli ipertensivi per sclerosi renale, si constata bene una certa tendenza alle emorragie (epistassi, emorragie cerebrali, ecc.), ma queste non hanno punto i caratteri persistenti delle emorragie degli emofilici.

Meckel voleva far dipendere l'affezione da una cattiva conformazione del ventricolo destro e del setto interventricolare , e Virchow, che accusava la persistenza di uno stato fetale del cuore complicata da ristrettezza e piccolezza del sistema vascolare sanguigno capaci di determinare una predisposizione alla rottura, dall'associazione di una crasi abnorme del sangue.

L'Immermann, basandosi suquesti rilievi del Virchow, cioè sull'aplasia congenita del sistema aortico, ha formulato la seguente teoria :

L'emofilia è una forma di diatesi emorragica che per lo più dipende da una predisposizione congenita (od altrimenti da trasmissioni di certe proprietà patologiche), e per lo più rimane permanente, diatesi nella quale le frequenti e facili emorragie devono probabilmente la loro veemenza ed ostinatezza ad una *alterazione dei rapporti fra la quantità del sangue e la capacità dell' apparecchio vascolare, con aumento abnorme della pressione del sangue sulle pareti vasali.*

In alcuni casi concorrono anche un eretismo funzionale del cuore ed un maggiore sviluppo del miocardio a produrre le emorragie, come pure a determinare i caratteri clinici di queste, tanto più che tali momenti coinvolgono una tendenza degli ammalati alle flussioni.

Anche l' Oertel si esprime similmente sulla natura dell'emofilia, ritenendo essere questa una pletora idremica di massimo grado.

G. Cohen nel 1890 (*Zeitschr. f. Klin. Med. Festschrift,*

1890), seguendo il concetto dell' Immermann o dell'Oertel, ideò una cura generale dell'emofilia, coll'obbiettivo principale di combattere la pletora idremica, aumentando fortemente la cataforesi e la diuresi con risultati soddisfacenti.

3. *Teoria nervosa.*—Lancereaux, Lapeyre hanno cercato di spiegare l'emofilia per una alterazione del sistema nervoso; Recklinghausen considera le emorragie emofiliache come il risultato di disturbi nell'innervazione vaso-motrice.

Questa teoria si basa:

1. sopra le esperienze di Vulpian e di Ollivier, che producendo una lesione dell'istmo dell'encefalo, hanno determinato una congestione dei vasi addominali e delle apoplessie pulmonali e renali;

2. sopra le osservazioni fatte sull'uomo, di emorragie sottocutanee, delle sierose e muscolari, in certi casi di apoplessia encefalica.

Questi fatti sono interessanti: è probabile che un elemento vascolare intervenga nelle emorragie degli emofilici. Ma essi non possono spiegarci da solo il meccanismo della diatesi.

4. *Teoria tossi-infettiva.* — Questa dottrina annunciata da W. Kock di Dorpat, non ha trovato accoglienza favorevole presso gli scienziati specialisti.

Il Koch nel suo libro « Die Bluterkrankheit in ihren Varianten » giunge alla conclusione che l'*emofilia non sia una malattia autonoma, ma una malattia infettiva, identica allo scorbuto.*

« Io credo, dice il Koch, che il sangue degli emofilici attraversi le pareti vasali (non alterate in modo anatomicamente dimostrabile) per effetto di una tossina ad esso mescolata, ritengo dunque l'emofilia una malattia infettiva, identica allo scorbuto, col quale ha eguale sintomatologia ed identiche basi anatomiche ».

Ma la dottrina del Koch non ci può spiegare gli enigmi della trasmissione ereditaria della malattia nelle famiglie emofiliche, nè le ragioni per le quali le madri restino immuni, nel mentre trasmettono l'affezione, o per le quali nelle famiglie emofiliche sieno i maschi quelli che ammalano, e perchè questi, pur essendo emofilici, non trasmettono ai figli la malattia.

Ma sebbene si fosse preteso di aver più volte rinvenuto dei batteri (Kolb, Babes, Gärtner, Tizzoni, Giovannini), la dottrina del Koch sarà specialmente

chimerica, fintantochè non si dimostreranno i germi infettivi come causa diretta della emofilia.

Soltanto si può essere d'accordo col Koch nell'ammettere che l'intima essenza della malattia non possa spiegarsi con condizioni puramente anatomiche.

5. *Teoria sanguigna.* — Dinanzi l'impossibilità di spiegare l'emofilia per una alterazione vascolare, si è studiato di trovare una lesione del sangue.

Alcuni autori della metà del secolo passato (Nasse, Meckel, Gavoy) facevano dipendere l'emofilia da alterazione della crasi del sangue.

Grandidier, Lossen, Hayem, Wright, Sahli, P. E. Weil hanno stabilito che il sangue degli emofilici offre una diminuzione della coagulazione.

Il ritardo della coagulazione è valutato in differente maniera secondo il metodo che si adopera nella esecuzione.

Un metodo che permette una valutazione esatta del tempo di coagulazione è quello che è stato indicato da Hayem: raccolta di 3 cmc. circa di sangue in piccoli tubi a fondo piano del diametro di 1 cm. circa, analoghi al tubo dell'ematometro.

Calcolare poi il tempo a partire dal momento in cui si raccoglie la prima goccia.

La raccolta del sangue in generale si fa praticando all'estremità di un dito una puntura profonda, ed il sangue gocciola abbastanza velocemente negli emofilici in modo che non s'incontra difficoltà ad ottenerne rapidamente una certa quantità; si calcola poi il momento in cui il sangue incomincia a coagularsi e quello in cui si può capovolgere completamente il tubo, prima che la coagulazione sia terminata. Il sangue degli emofilici non coagula che dopo parecchie ore.

P. E. Weil ha apportato un perfezionamento alla tecnica, dimostrando che la presa del sangue col mezzo di un ago introdotto nella vena del gomito non presenta, negli emofilici, alcun inconveniente. I risultati sono più precisi, ed il ritardo è più considerevole col sangue ottenuto dalla vena che non con quello dei capillari.

Questo procedimento permette di studiare il modo dello scolo del sangue. Esso si comporta, come ha dimostrato P. E. Weil, in maniera differente nell'emofilia spontanea e nell'emofilia familiare; nel primo caso lo scolo del sangue è rapidissimo ed avviene in

gocce accelerate pressochè in getto; il sangue è molto fluido e non ha alcuna tendenza ad ostruire l'ago. Nel secondo caso lo scolo non è nè rapido, nè abbondante, e non è raro che l'ago sia ostruito da sangue addensatovisi, senza che si sia formato un vero e proprio coagulo.

La coagulazione è di molto ritardata ed è preceduta dalla sedimentazione: il liquido si separa in due strati, uno inferiore rosso, formato dai globuli rossi, ed uno superiore plasmatico, giallastro.

La sedimentazione è più rapida nell'emofilia sporadica, ove il sangue è fluido, che nell' emofilia familiare, ove il sangue è vischioso; essa si effettua in un quarto d'ora nel primo caso, mentre che non è sovente completa che alla fine di un'ora o due nel secondo caso. La coagulazione incomincia dal plasma, che si intorbida e si congela a poco a poco, immobilizzando il *cruor*, che si coagula dopo.

Questi fenomeni sono stati descritti da M. M. Gilbert e Weil sotto il nome di *coagulazione plasmatica*. La durata della coagulazione è di molto aumentata: nell'emofilia sporadica essa avviene fra i 45 ed i 65 minuti: nell'emofilia familiare e nei bambini si osserva un ritardo considerevole.

Il coagulo negli emofilici è retrattile; secondo P. E. Weil nell' emofilia familiare la retrattilità è un po' inferiore al normale.

Riassumendo: coagulazione ritardata, preceduta dalla sedimentazione, coagulo retrattile; tali sono i i caratteri della coagulazione del sangue presso gli emofilici.

In che consiste questa anomalia della coagulazione?

Si è cercato a prima vista se la quantità della fibrina fosse diminuita; le analisi hanno dimostrato che ciò non è punto vero, poichè dalla massima parte dei ricercatori è stata trovata normale.

Si è domandato: se gli ematoblasti, che sembrano rappresentare una parte importante nella coagulazione, fossero in numero insufficiente.

Litten, in due emofilici anemici, ha riscontrato un aumento numerico delle piastrine sanguigne; Sahli le ha enumerate e le ha riscontrate poco numerose e qualche volta nei limiti normali.

Gli elementi cellulari del sangue, in tutti i casi, non presentano che delle alterazioni banali.

Il numero dei leucociti è, in generale, inferiore alla norma ; vi è mononucleosi relativa (Sahli, Weil) ; fatto interessante che merita d'essere riconciliato colla leucopenia osservata nel sangue reso incoagulabile per iniezioni di peptone.

Nè sono queste le sole teorie enunciate sulla patogenesi dell'emofilia : varie altre se ne trovano ricordate nei lavori riassuntivi e critici di Grandidier, Litten, e Sahli.

L'idea che l'emofilia potesse dipendere da deficiente coagulabilità del sangue è già abbastanza antica.

Secondo Litten, però non si constatano costantemente, nell'emofilia , alterazioni del sangue , nè della sua coagulabilità.

Importantissimi contributi alla patogenesi della emofilia sono stati portati da Sahli.

Egli constatò in molti casi, col metodo di Vierordt, un rallentamento della coagulazione.

Constatò pure, che nel caso di una emorragia emofilica, la coagulabilità del sangue, quasi nulla in sul principio, aumenta gradualmente, e può persino diventare normale. Altra constatazione importante da lui fatta, si è, che l'aggiunzione di siero di sangue normale accelera la coagulazione del sangue emofilico, producendo, senza dubbio, dei fermenti o dei profermenti che fanno difetto nell'emofilico.

In base a questi fatti Sahli ha enunciato una nuova teoria sulla patogenesi dell'emofilia e per ben comprenderla è necessario ricordare le moderne nozioni relative alla coagulazione del sangue.

Secondo Schmidt ed Hammarsten, la coagulazione del sangue si produce per effetto della trasformazione del fibrinogeno in fibrina ; e questa trasformazione è dovuta all'azione del fibrino-fermento. La formazione della fibrina risulta dall' azione di un fermento , la plasmasi o trombina o materia fibrinoplastica, sopra una sostanza albuminoidea, la materia fibrinogena.

Il fibrino-fermento non esiste nel sangue circolante ; esso si produce fuori dei vasi, allorchè il sangue viene a contatto coi corpi estranei.

La formazione del fibrino-fermento è dovuta (secondo Schmidt, Arthus, Morawitz, ed altri investigatori) alla cooperazione di più fattori, cioè all'azione del trombogeno e della trombochinasi, ed, oltre a ciò

alla presenza di sali di calce ionizzati. Di queste sostanze, il trombogeno ed i sali di calce si trovano già nel plasma del sangue circolante; la trombochinasi, invece, non si trova punto nel plasma, bensì negli elementi corpuscolari del sangue, e non si rende libera che fuori dei vasi, allorchè i globuli del sangue vengono a contatto intimo con corpi estranei bagnabili. Specialmente le piastrine del sangue, in minor grado i leucociti, forniscono la trombochinasi necessaria per la coagulazione.

Risulta però da ricerche di Rauschenbach, Morawitz ed altri, che non soltanto i globuli del sangue, ma, in generale, tutte le cellule dell'organismo possono fornire trombochinasi: questa sarebbe dunque un prodotto del protoplasma cellulare generale: ed infatti, dai più svariati tessuti si sono estratte delle sostanze capaci di accelerare la coagulazione del sangue.

La coagulazione spontanea del sangue nelle ferite è dovuta a diverse cause: la distruzione di molti elementi cellulari nei tessuti lesi, mette in libertà la trombochinasi contenuta in tali cellule; oltre a ciò, i globuli sanguigni che vengono a contatto coi tessuti feriti, mettono anche essi in libertà della trombochinasi. In fine, è anche da notare, che il contatto del sangue con un coagulo sanguigno, favorisce potentemente il processo di coagulazione (forse perchè i coaguli recenti seno ricchi di fibrino-fermento).

Quindi appena in una ferita si è formato un piccolo coagulo, questo accelera il processo di coagulazione nella ferita: cosicchè questo processo incomincia lentamente e diventa poi sempre più rapido.

Nei casi di emofilia, la coagulazione del sangue, nelle ferite, non si produce, o solo con estrema lentezza. Ciò, secondo Sahli, dipende da che i globuli del sangue ed anche le cellule dei tessuti feriti e delle stesse pareti vasali ferite, non mettono in libertà, come in condizioni normali, una sufficiente quantitá di trombochinasi.

Esisterebbe dunque un'anomalia clinica non soltanto dei globuli del sangue, ma delle cellule dei tessuti in generale: cosicchè l'emofilia, più che una semplice malattia del sangue, sarebbe una malattia dell'intiero organismo, giacchè tanto nel sangue che in tutti

quanti i tessuti, esisterebbe un'anomalia dell'attività chimica (fermentativa) del protoplasma.

Quest' opinione del Sahli, per quanto seducente, trovavasi ancora, sino a poco fa, allo stato di semplice ipotesi, giacchè non era stato ancora materialmente dimostrato che la deficiente coagulabilità del sangue nei casi di emofilia, dipendesse da una mancanza di trombochinasi.

Weil, al contrario, è d'opinione che l'emofilia dipenda, almeno in parte, dalla presenza nel sangue degli emofilici, di sostanze inibitrici della coagulazione.

Recentemente Morawitz e Lossen, dalle ricerche sul sangue di un ragazzo di 9 anni, emofilico, appartenente, per parte della madre, ad una celebre famiglia di emofilici, hanno constatato che la coagulazione del sangue, a confronto di quanto accade in condizioni normali, era rallentata in alto grado, e che questo rallentamento dipendeva effettivamente da mancanza di trombochinasi, giacchè il sangue emofilico, del pari che il sangue normale, si coagulava subito (in un minuto), se ad esso si aggiungeva della trombochinasi.

Dalle loro ricerche risulta altresì, non essere punto accettabile la su accennata opinione di Weil, giacchè il sangue emofilico non conteneva sostanze inibitrici della coagulazione, se non in quantità minime, persino inferiori a quelle che esistono nel sangue normale.

Come si vede, grazie alle ricerche di Morawitz e Lossen, l'ipotesi del Sahli assurge alla dignità di una teoria sperimentalmente fondata. Ad ogni modo è ancora dubbio se questa teoria sia capace di spiegare, da sola, la intiera sintomatologia dell'emofilia.

Da quanto si è esposto si può dedurre che l'insufficienza della coagulazione debba mettersi in rapporto a tre cause:

1. ad un difetto di materia fibrinogena;
2. ad una iperfezione della plasmasi, risultante da una insufficienza dei profermenti della chinasi o dei sali di calce;
3. Alla presenza di una sostanza anticoagulante.

L'insufficienza o l'imperfezione della plasmasi sembra essere la condizione più importante.

P. E. Weil ha studiato la coagulazione in un gran numero di emofilici, ed ha constatato che le lesioni del sangue nell'emofilia sporadica ed in quella familiare non sono identiche.

1. Nell'emofilia sporadica l'insufficienza della coagulazione è in rapporto ad una Insufficienza della plasmasi: difatti, se a 3 cmc. di sangue emofilico si aggiungono due o tre goccie di siero umano o di siero fresco di animale normale, la coagulazione si effettua in un tempo regolare e normalmente.

Egualmente ciò si ottiene se si iniettano nella vena o sotto la cute di un emofilico 10-20 cmc. di siero fresco : il sangue dell'emofilico acquista la proprietà di coagulare in un tempo normale.

Al contrario il cloruro di calce a piccole dosi ha un'azione acceleratrice insufficiente ; ad alta dose ritarda la coagulazione.

Infine nell'emofilia sporadica il sangue non contiene delle sostanze anticoagulanti ; infatti la sua aggiunzione al sangue di un individuo normale non ritarda la coagulazione.

2. Nell'emofilia familiare l'insufficienza della coagulazione è in rapporto a due fattori :

1. ad una insufficienza di plasmasi, poichè l'aggiunzione di siero fresco *in vitro* al sangue emofilico accelera la sua coagulazione.

Come pure l'iniezione intravenosa di siero fresco in un emofilico ne accelera la coagulazione senza renderla affatto normale ;

2. A delle sostanze anticoagulanti, poichè l'aggiunzione di quattro gocce di siero emofilico a 4 cmc. di sangue normale ritarda la coagulazione di quest'ultimo.

Infine il cloruro di calce non ha qui che un'azione favorevole.

Dalle esperienze di Weil, d'accordo con i risultati della clinica, si può stabilire una distinzione fra la emofilia sporadica e la familiare : la prima è legata ad un difetto di plasmasi, mentre la seconda alla presenza di sostanze anticoagulanti, oltre che ad un difetto di plasmasi.

A che bisogna attribuire il difetto di plasmasi ?

Essendo da alcuni stato constatato negli emofilici ipoleucocitosi, si ammise che il difetto di plasmasi debba attribuirsi all'insufficiente produzione dei leucociti.

Ma Wright in un emofilico, instituendo un trattamento colla nucleina, che ha per risultato di produrre

una iperleucocitosi, non ha punto ottenuto con questo mezzo una accelerazione della coagulazione.

Sahli ha attribuito il difetto plasmatico all'imperfezione della parete vascolare; mentre allo stato fisiologico le cellule di questa parete segregano delle sostanze speciali destinate ad attivare la plasmasi, negli emofilici la secrezione di queste kinasi sarebbe insufficiente.

Forse anche intervenendo nella secrezione delle kinasi le altre cellule dell'organismo, in particolare le cellule del sangue e degli organi ematopoietici, l'emofilia apparirebbe come il risultato dell'alterazione di tutte le cellule dell'economia.

È poi certo che le cellule del tessuto congiuntivo e della cute intervengano nella produzione del fermento coagulante: infatti il sangue ottenuto con la puntura del dito, si coagula più rapidamente di quello raccolto direttamente dalla vena.

Può in oltre domandarsi se gli altri organi dell'economia intervengono nella produzione del fermento o dei profermenti della coagulazione.

Foà, Pellacani e Wooldrige, iniettando nei vasi sanguigni degli estratti di diversi organi, (timo, testicoli), hanno determinato delle coagulazioni intravascolari massive e rapide.

È in favore di questa ipotesi il fatto che con il trattamento di diversi estratti organici si è sovente esercitata un'azione efficace contro l'emofilia.

Allo stato attuale sembra certo che la grande emofilia familiare o sporadica sia collegata ad una alterazione della coagulazione prodotta da una insufficienza, o da una imperfezione dei fermenti del sangue, come ha dimostrato P. E. Weil.

È impossibile poi dire se è all'insufficienza del profermento, della kinasi o dei sali di calce che spetta la parte più importante.

In tutti i modi non deve stupirci se i particolari della coagulazione del sangue, di già molto mal conosciuti allo stato fisiologico, ci sfuggono quasi completamente negli emofilici.

Dall'altra parte sembra che l'alterazione della coagulazione sia punto identica in tutti i casi.

Dallo studio clinico ed ematologico dell'emofilia da parte di molti cultori si può dedurre che non esiste

una emofilia con una lesione sanguigna costante, ma degli stati emofilici con delle alterazioni diverse del sangue:

1. L'emofilia sporadica per insufficienza di plasmasi;

2. L'emofilia familiare per insufficienza, di sostanze anticoagulanti;

3. In oltre può essere che v'ha una emofilia dovuta ad una insufficienza dei sali di calce. Così si spiegano i successi ottenuti in qualche caso con il trattamento calcico;

4. In fine sembra esistere una emofilia per alterazioni vascolari.

Così si spiega l'efficacia delle applicazioni di adrenalina contro certe emorragie degli emofilici.

Bisogna ammettere nell'emofilia un elemento vascolare e riconoscere l'esistenza d'una varietà d'emofilia distinta dalle grandi emofilie ereditaria e sporadica d'origine vascolare e meno temibile di quelle. Ciò ci vien dimostrato dalle osservazioni riportate da M. Labbé, nelle quali il sangue presentava una coagulabilità normale.

Lo stato emofilico può mostrarsi allo stato di purezza come è per il caso delle emofilie sporadica ed ereditaria; ovvero associato ad altri stati patologici del sangue come la porpora, le anemie perniciose, le malattie infettive, la colemia, le nefriti, certe intossicazioni.

In clinica è impossibile fare una distinzione tra la emofilia e certe porpore croniche, nelle quali si osserva contemporaneamente alle emorragie spontanee, una persistenza alle emorragie provocate come negli emofilici.

Dal punto di vista ematologico la differenza è poco spiccata; le lesioni sanguigne dei grandi stati emorragici sono analoghe a quelle dell'emofilia.

Dalle osservazioni di Labbé fatte in due casi di porpora cronica, si può pensare che in questi casi vi ha associazione della sindrome emofilica e della sindrome purpurea.

Ciò si osserva anche nell'anemia perniciosa progressiva, nel corso della quale si notano sovente delle emorragie in rapporto ad uno stato emofilico.

La colemia s'accompagna in generale ad uno stato

emofilico attenuato, caratterizzato dal ritardo della coagulazione e dalla tendenza alle emorragie.

Certe infezioni specifiche, (vaiuolo, scarlattina, febbre tifoidea, febbre gialla), le nefriti, certe intossicazioni da veleni o da tossine microbiche, e le intossicazioni sperimentali da peptone possono creare un vero stato emofilico con ritardo della coagulazione.

In ordine a frequenza sono rare le broncorragie nell'emofilia?

In quali organi accadono più ordinariamente le emorragie nell'emofilia?

Il punto più saliente ed importante nel quadro clinico dell'emofilia è la comparsa di emorragie relativamente gravi, senz'alcuna causa dimostrabile od in seguito alle più lievi cause esterne.

È un fatto generalmente noto che nei soggetti con predisposizione emofilica, bastano le cause più lievi, che nei soggetti sani non provocherebbero alcuna emorragia, a determinare emorragie gravi od infrenabili.

Questo fatto portò alla distinzione delle emorragie in *spontanee* e *traumatiche*.

Non si può in oltre escludere che delle emorragie, finora ritenute spontanee, negli emofilici abbiano invece in realtà una causa traumatica. Nelle emorragie sì spontanee che traumatiche, si distinguono due forme: le *superficiali* e le *interstiziali*.

Le *emorragie spontanee* sono talvolta precedute da prodromi, i quali consistono in cardiopalmo, congestioni al capo, vertigini, ronzii agli orecchi, angoscia, nausea, e perfino vomito.

Si osserva con molta costanza, prima d'ogni forte emorragia, un intenso arrossamento della faccia: nelle arterie visibili si scorgono pulsazioni accelerate ed energiche. In tali condizioni si osservano intensi fenomeni psichici: l'infermo diventa inquieto, è preso da angoscia e depressione. Questi sintomi vennero sempre riguardati come segni di uno stato flussionale.

Appena cominciata e finita l'emorragia, gl'infermi si sentono per lo più sollevati e liberati.

In altri casi mancano affatto questi sintomi premonitorî, e le emorragie si manifestano senza alcun preavviso.

Le *emorragie spontanee superficiali* si osservano a preferenza sulle mucose.

La più colpita è la *schnideriana* (circa 50 °/₀ dei casi).

Il ficcarsi le dita nel naso, il grattarsi leggermente, un lievissimo trauma possono provocare epistassi abbondanti, interminabili, pericolose.

Poi segue la *mucosa orale* (circa 15 °/₀ dei casi).

In questo caso le emorragie provengono o dalle gengive, o dalla cavità dentaria cariata, o dal pavimento boccale.

Seguono a grande distanza le emorragie spontanee della *mucosa dell'intestino* (circa 12 °/₀ dei casi); e poi quelle degli *organi urinari*, degli *organi sessuali muliebri*, dello *stomaco* e dei *pulmoni* (circa il 6 °/₀ dei casi).

Molto frequenti sono anche le *emorragie della pelle* che hanno i loro punti di predilezione sulle cicatrici di tagli o di ulcere; in tali casi si manifestano spesso nel periodo di rigenerazione di simili soluzioni di continuità. Esse si avverano nel 12 °/₀ dei casi.

Le emorragie spontanee delle mucose si associano talvolta con quelle della cute.

Molto frequenti sono poi gli stravasi sanguigni sottocutanei (37,5 °/₀ dei casi).

Negli ematomi sottocutanei, analogamente a quanto avviene nelle emorragie articolari, il sangue resta a lungo liquido, e l'aprire imprudentemente uno di tali focolai può dar luogo ad emorragie infrenabili e mortali.

Ma ciò, può, del resto, avvenire anche in caso di rottura spontanea.

Le *emorragie spontanee interstiziali* si vedono per lo più al cuoio capelluto ed alla faccia, inoltre allo scroto, più di rado alle estremità, e rarissimamente sul tronco.

Quantunque queste emorragie sembrino essere spontanee, ossia indipendenti da cause esterne, non è però possibile decidere con certezza se non dipendano invece da qualche causa traumatica insignificante, passata quasi inavvertita.

È certo, ad ogni modo, che non si producono quasi mai emorragie interne nel parenchima di organi, che siano protetti da difese esteriori, eccettuati forse i reni: circostanza questa che, secondo lo Strümpell,

vale come segno differenziale essenziale fra l'emofilia e la diatesi emorragica acquisita.

Le *emorragie traumatiche superficiali* possono presentarsi in qualunque parte superficiale del corpo, su tutti i punti della pelle, e sui tratti superficiali delle mucose, come pure sulle mucose le cui secrezioni vengono eliminate per condotti naturali.

Per quanto riguarda le emorragie della cute e delle mucose visibili, esse possono dipendere da lacerazioni, punture, morsi od altre ferite; come pure da contusioni (15% dei casi), da operazioni chirurgiche (32% dei casi), da caduta di una escara o di una crosta cicatriziale (41°/o dei casi).

La tendenza emorragica negli emofilici si manifesta all'epoca dello sviluppo dei varii periodi fisiologici, e cioè nei due periodi della dentizione, al principio della pubertà ed in occasione del climaterio.

Già al momento dell'allacciatura e della recisione del cordone ombelicale osserviamo la comparsa di emorragie gravi, e perfino mortali, e da questo fatto possiamo riconoscere la diatesi emofilica del neonato.

Ogni piccola ferita, ogni scorticatura, ogni soluzione di continuo insomma, è accompagnata da una interminabile emorragia; il sangue geme per ore, talvolta per giorni intieri, senza mai coagularsi, ed il sangue sgorga dalla ferita come da una spugna imbevuta; non si scorge mai un' arteria sanguinante.

All' epoca della prima dentizione l' emissione dei denti, od il mutarsi di essi ne costituisce molte volte la causa occasionale; l'avulsione di un dente diviene causa di gravi emorragie gengivali.

Le medesime conseguenze si possono deplorare in seguito ad una applicazione di sanguisughe o di ventose, ad una vaccinazione, ad una lacerazione imenale.

Wachsmuth ha riferito il caso di una giovane donna che soccombette per un'emorragia avvenuta in seguito alla rottura dell'imene la medesima sera del suo matrimonio.

Egualmente il semplice soffiarsi il naso può provocare irrefrenabili epistassi: lo stesso dicasi di profuse emorragie delle congiuntive, per un semplice sfregarsi degli occhi. Dei purganti possono causare gravi enterorragie; ed egualmente si osservano delle emorragie estremamente pericolose in seguito alle mestruazioni, o nei parti normali.

Emorragie traumatiche interstiziali si producono essenzialmente nel connettivo cutaneo e sottocutaneo.

Si sviluppano in seguito a cause esterne minime (62,5 % dei casi).

Un tocco un po' ruvido, un colpo dato senza cattive intenzioni, una compressione prolungata possono produrre delle emorragie interstiziali, e determinare la formazione di bozze sanguigne (ematomi), che non sono per nulla proporzionate alla intensità della causa agente.

Luoghi preferiti delle emorragie interstiziali sono le natiche e le parti posteriori superiori delle coscie, come pure del dorso.

Gli ematomi diffusi si osservano a preferenza nelle parti molli delle braccia e delle coscie, come pure talvolta nella guaina dello psoas.

Emorragie articolari (artropatie emofiliche). — Le artropatie possono costituire la prima manifestazione della emofilia, o coincidono con altre emorragie. Le articolazioni sono colpite quasi costantemente : l'emartrosi del ginocchio è spesso il primo sintomo.

Esse possono seguire a dei piccoli urti, a qualche brusco movimento, ad una corsa, o ad una marcia esagerata, e perfino alla semplice stanchezza. Spesso compaiono spontaneamente.

Esse generalmente colpiscono le grandi articolazioni, e per ordine di frequenza si riscontrano : ai ginocchi, ai gomiti, alle caviglie alle anche, agli omeri, ai polsi, alle dita ed agli alluci.

Con Meynet si possono distinguere tre forme classiche :

1. emartrosi semplice : 56 % dei casi ;
2. artropatia subacuta simulante l'artrite fungosa: 36 % dei casi ;
3. artropatia cronica : 8 % dei casi.

L' emartrosi semplice è la più frequente. Essa esordisce in generale bruscamente. L'articolazione si gonfia e diventa enorme, e l'arto è immobilizzato in semiflessione. La pelle che la ricopre è tesa, liscia, qualche volta violacea, ma non è mai rossa, presentando invece talora larghe ecchimosi : la fluttuazione si percepisce facilmente, il dolore è vivo, la deambulazione impossibile. D' ordinario non v'è febbre. La puntura esploratrice fa riscontrare del sangue. Questi sintomi persistono 48, tre giorni : poi regrediscono progressi-

vamente, ritornando l'arto allo stato normale. Le recidive sono frequenti.

Le artropatie da emofilia sono spesso causa di errori diagnostici.

In generale la diagnosi si stabilirà sulle seguenti considerazioni:

1. antecedenti emofilici;
2. coesistenza di manifestazioni emofiliche;
3. assenza di adenopatie ed assenza del tutto di localizzazione bacillare;
4. integrità delle estremità ossee articolari ai raggi X;
5. risultati della prova della tubercolina;
6. risultati forniti dallo studio della coagulabilità del sangue.

Le emartrosi accadono per lo più in tenera età, e nella gioventù, però si possono riprodurre fino ad età avanzata.

Riassumendo: spontanee o provocate le emorragie possono presentarsi, clinicamente, sotto i seguenti aspetti:

1. emorragie per le cavità naturali (epistassi, emorragie gengivali ed intestinali, metrorragie), 58,2 % dei casi;
2. emorragie sottocutanee (ecchimosi, petecchie ec.), 24,6 % dei casi;
3. emorragie interstiziali (ematomi, ecc,), 11,8 % dei casi;
4. emorragie articolari (artropatie semplici da emofilia), 56 % dei casi;
5. emorragie gastriche, renali e pulmonari.... 6% dei casi.

Conclusioni

Dalle notizie anamnestiche; dalle precedenti gravi emorragie, sia nell'infanzia che nell'età adulta; dalla insorgenza rapida del versamento articolare eventualmente senza trauma notevole; dalle emorragie verificatesi anche nel suo gentilizio; dal reperto dell'espettorato ripetutamente negativo per il bacillo di Koch; dai caratteri speciali del sangue in rapporto alla sua

coagulabilità; non v'è dubbio che si tratti di un caso di *emofilia classica, ereditaria* e *congenita*, in cui il dato clinico più importante furono le ripetute e protratte broncorragie, che mentivano quelle tubercolari.

Tale fenomeno nell' emofilia è poco frequente, e perciò ho creduto che valesse la pena di rendere nota la nostra osservazione clinica.

Sento il dovere di rendere le più vive azioni di grazie al mio Maestro, Prof. P. Castellino, che mi è stato di guida in questo modesto lavoro.

BIBLIOGRAFIA

1). Eichhorst. — Patologia e Terapia speciale.
2) Prof. Stefano Mircoli. — L' emottisi tubercolare dai moderni punti di vista. — La Clinica Medica Italiana. 1907, pag. 523.
3). M. Marcel Labbé. —La Presse Médicale. 15 octobre 1904— Hémophilie — Pathogènie et traitement.
4). M. G. Carrière (de Lille). — Hémophilie. — La Presse Médicale. 15 octobre 1907, pag. 664.
5). Recklinghausen (Handbuch der allg. Path. des Kreislaufes und der Ernährung).
6). Sahli. — Manuale dei metodi d'esame clinici.
7). L'emofilia. — La Medicina internazionale, giugno 1907.
8). Prof. G. Sée (Méd. Modérne, n. 1, gennaio 1892).
9). L'Hémophilie. — Sicard (Soc. de Biologie, 1° luglio 1893).
10). M. Hayem. — (Gaz. Médicale de Paris 1891).
11). E. Leyden. - F. Klemperer. — La Clinica Contemporanea, vol. III.
12). Grandidier. — Die Haemophilie. Lipsia 1877.
13). Sahli. — Zeitschr. f. Klin. Med., vol. 56, pag. 264.
14). Weil. — Soc. méd. des Hôpitaux de Paris, 26 ottobre 1906 e 18 gennaio 1907.
15). Morawitz. — Ergebuisse der Physiologie, vol. IV, 1905, pag. 307.
16). Chelius. — Heidelberger Klin. Annalen, vol. 3, p. 344.
17). Lossen. — sen., Zeitschr. f. Chir., vol 76, fasc. 1.
18). Morawitz e Lossen — Deutsches Archiv für Klinische Medizin, vol. 94, fasc. 1 e 2, settembre 1908.
19). Dieulafoy. — Patologia.

24ColorCard CameraTrax.com
STAINLESS STEEL